

Les “Histiozoaires”

du

Paludisme Humain

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 3 JUILLET 1942

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean COUDERT

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 6 Avril 1912 à Saïgon



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS

Camille ANNEQUIN

253, Rue Vendôme

LYON

—
1942

Visa Censure N° 24.564

COUDERT (Jean)

Les Histiozoaires du paludisme humain.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1942, in/8, 80 pages.

(Thèse Médecine, Lyon.)

COUDERT (Jean)

Les Histiozoaires du paludisme humain.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1942, in/8, 80 pages.

(Thèse Médecine, Lyon.)

COUDERT (Jean)

Les Histiozoaires du paludisme humain.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1942, in/8, 80 pages.

(Thèse Médecine, Lyon.)

COUDERT (Jean)

Les Histiozoaires du paludisme humain.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1942, in/8, 80 pages.

(Thèse Médecine, Lyon.)

Les "Histiozoaires"
du
Paludisme Humain

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ,
PIC, CONDAMIN, PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER
COLLET, GAYET, CLUZET
BÉRARD, COURMONT, GUIART, PIÉRY, CADE, THÉVENOT Léon

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales		SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements		PATEL.
Clinique ophtalmologique		SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique		RHENTER.
Clinique neurologique et psychiatrique		BONNET.
Clinique médicale infantile		FAVRE.
Clinique gynécologique		LÉPINE (J.).
Clinique Oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique urologique		COTTE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		CIBERT
Clinique des maladies infectieuses		TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		DUFOURT.
Chimie biologique et médicale		X...
Chimie organique et Toxicologie		PONTHUS.
Matière médicale et Botanique		FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		MANCEAU.
Histologie		GARIN.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique		HERMANN.
Anatomie pathologique		CORDIER.
Chirurgie opératoire		DECHAUME.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		J.-F. MARTIN.
Médecine légale		X...
Hygiène		ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie		MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		ROCHAIX.
		LEULIER.
		GATÉ.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Embryologie	IM. NOEL.
---------------------------------------	-----------

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	LEVRA	FROMENT (R.)
CHAMBON	CROIZAT	BANSSILLON	MARTIN (P.-E.)
REVOL	DELORE	MALLET-GUY	MOUNIER-KUHN
ENSELME	JOSSERAND	ROMAN	BROUSSY
SEDAILLIAN	MORIN	PEYCELON	JOURDAN
CREYSSEL	BERTRAND	PIGEAUD	
DE ROUGEMONT	CLAVEL	PIFFAULT	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GARIN, Président ; GATÉ, 1^{er} Assesseur ; P. RAVAUULT, LEVRAT, 2^e Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Les “Histiozoaires” du Paludisme Humain

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 3 JUILLET 1942

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean COUDERT

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 6 Avril 1912 à Saïgon



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS

Camille ANNEQUIN

253, Rue Vendôme

LYON

—
1942

Visa Censure N° 24.564



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Dont l'exemple et l'enseignement
m'ont appris à aimer, dans la vie, la
droiture, la beauté.

A la Mémoire
de Monsieur le Docteur Ch. GARDÈRE
Médecin des Hôpitaux

Il a soutenu notre vocation médi-
cale à ses débuts et l'a encouragée
dans la dure voie des concours.

Sa bienveillance l'a soutenue aux
heures de découragement, sa sagesse
l'a guidée dans ses écarts, nous lui
en gardons une profonde reconnais-
sance.

A MA FIANCÉE

A Monsieur le Professeur Ch. GARIN
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être son interne. La guerre nous a arraché à son enseignement, mais sa délicate attention ne nous avait pas oublié, et nous a permis, à notre retour de captivité, de nous réacclimater à l'atmosphère des Hôpitaux.

Il nous a témoigné sa confiance en nous appelant à faire partie du Laboratoire de Parasitologie. C'est grâce à son appui constant que nous avons pu réunir les matériaux de ce travail et le mener à bien. Nous sommes heureux de lui manifester ici notre gratitude et notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur GATÉ
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être son externe et nous sommes revenu dans son service terminer notre internat. Il nous a toujours témoigné la même bienveillance et a su nous donner le goût de la recherche par la clarté et la simplicité de son enseignement.

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir bien voulu faire partie de notre jury.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. LEVRAT
Médecin des Hôpitaux

Nous avons apprécié l'élégance et la clarté de son enseignement au Laboratoire d'Anatomie Pathologique et dans sa Conférence du Médicat.

Nous n'avons pas eu l'honneur d'être son interne, mais l'amabilité de son accueil et ses précieux conseils ne nous ont jamais manqué.

Nous lui sommes particulièrement reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. RAVAUT
Médecin des Hôpitaux

Au cours du semestre passé dans son service nous avons admiré la profondeur de son sens clinique et la précision de son enseignement. Il a accepté de juger ce travail de laboratoire : qu'il nous excuse de nous montrer encore clinicien aussi rebelle, et reçoive ici l'assurance de notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur PATEL.

Monsieur le Professeur SAVY.

Externat :

Monsieur le Professeur LERICHE.

Monsieur le Professeur TIXIER.

Monsieur le Professeur GATÉ.

Monsieur le Professeur PIC.

Monsieur le Docteur ROUBIER.

Monsieur le Docteur BOUCHUT.

Internat :

Monsieur le Professeur Agrégé DELORE.

Monsieur le Professeur Agrégé SEDAILLAN.

Monsieur le Professeur A. DUFOURT.

Monsieur le Professeur DECHAUME.

Monsieur le Professeur Ch. GARIN.

Monsieur le Professeur J. FROMENT.

Monsieur le Professeur Agrégé P. RAVAUULT.

Monsieur le Professeur GATÉ.

A NOS MAÎTRES A LA FACULTÉ

Monsieur le Professeur J.-F. MARTIN.

Monsieur le Professeur Ch. GARIN.

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs L. MANSUY, A. VACHON,
J. ROGET, A. TRILLAT:

A MES CONFÉRENCIERS DU MÉDICAT

Monsieur le Professeur Agrégé M. LEVRAT

Monsieur le Docteur A. GUICHARD

Médecins des Hôpitaux

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES CAMARADES DE LA 1^{re} D.I.N.A.

A CEUX QUI SONT MORTS POUR LA FRANCE

A CEUX QUI SONT PRISONNIERS

A MES CAMARADES DU STALAG IX A
ET DU KOMMANDO 401

INTRODUCTION

Que l'on nous excuse par avance de présenter un travail que nous savons incomplet et inachevé. Les circonstances actuelles en sont en grande partie responsables, et ce sujet auquel nous avons commencé de nous intéresser depuis plusieurs années, avait été abandonné : la guerre ou la captivité ne nous ont guère laissé le loisir de poursuivre des recherches expérimentales. Rentré enfin au sein de notre Université et des Hospices Civils, les difficultés actuelles nous ont empêché d'étendre le champ de nos observations, et ont sérieusement entravé les recherches bibliographiques étrangères.

Cependant, à l'occasion d'un voyage d'études récemment effectué au Maroc, sous les auspices du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine, nous avons pu, grâce à l'amabilité de MM. les Docteurs Sicault, Messerlin et J. Gaud, du Centre Antipaludique, recueillir d'utiles renseignements concernant le paludisme chronique ainsi qu'une intéressante bibliographie.

Grâce à la bienveillance de M. le Professeur Lépine et de M. le Docteur Bourrat, nous avons pu suivre l'évolution des paludismes expérimentaux réalisés au Centre de Malariathérapie de la Clinique Neuropsychiatrique, et réaliser les myélogrammes qui constituent l'apport essentiel de notre thèse.

En effet, la question des formes réticulo-endothéliales des Plasmodiums de l'homme est née de faits inexplicables de la théorie classique du paludisme, telle que l'avaient établie, après les découvertes de Laveran, les travaux de Schaudinn, de Grassi et de Golgi. Les problèmes posés par les cliniciens : inefficacité de la thérapeutique durant l'incubation, rechutes tardives après disparition des parasites érythrocytaires, reçurent d'abord une explication d'analogie de la part des protozoologistes étudiant les plasmodies aviaires. La liaison entre les formes extra-érythrocytaires et réticulo-endothéliales, observées chez l'oiseau, et l'hypothèse d'un stade analogue chez l'homme avaient été indiquées par les observations de Raffaele.

Nos recherches ont donc eu pour but de mettre en évidence dans le paludisme de l'homme ces formes réticulo-endothéliales, soit à la période d'incubation et d'invasion, soit au cours du paludisme chronique.

Les premiers résultats confirmant ceux de Raffaele, sont assez décevants pour le chercheur : c'est seulement dans les phases initiales et pendant un temps très court que le myélogramme permet de saisir la présence de rares formes histiocytaires dans le paludisme humain.

Au cours du paludisme chronique, les recherches semblent encore plus décevantes car, à part une forme

discutable, les préparations de myélogrammes et splénogrammes que nous ont montrées MM. Sicault et Messerlin ne nous ont pas apporté les résultats escomptés. Peut-être faut-il incriminer les possibilités d'exploration trop limitées de nos méthodes de recherche, et l'emploi de méthodes plus sensibles; analogues à celles qui ont été mises en œuvre pour le paludisme aviaire, nous auraient-elles donné des résultats plus intéressants.

Nous espérons reprendre ces recherches, quand les circonstances nous le permettront, et surtout les étendre auprès de nos Maîtres du Laboratoire de Parasitologie, MM. Garin, Roman et Massia.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DE LA CONCEPTION CLASSIQUE DU CYCLE DU PLASMODIUM CHEZ L'HOMME

Depuis la mémorable communication de Laveran à l'Académie de Médecine, le 23 novembre 1880, de nombreux travaux ont complété la conception, classique désormais, du cycle du Plasmodium dans les globules rouges du sang de l'homme, ainsi que ses relations avec les différents stades cliniques.

Nous ne ferons que résumer les points essentiels du cycle : infestation, cycle érythrocytique proprement dit, formation et destinée des gamètes, déterminisme des accès palustres et du paludisme chronique.

INFESTATION

C'est de la pénétration initiale du Plasmodium dans les globules rouges d'un sujet neuf que nous voulons parler. Il nous faut l'envisager, d'une part, dans le cas de l'inoculation par le moustique, à partir des sporozoïtes, et d'autre part, à partir des mérozoïtes en

liberté dans le sang du donneur, dans le cas de l'inoculation par transfusion ou injection intramusculaire (malaria-thérapie).

La pénétration du sporozoïte dans le globule rouge, malgré les nombreuses expériences tentées pour l'observer directement sous le microscope, n'a été constatée qu'une seule fois, par Schaudinn en 1902 (55) dans des circonstances assez spéciales dont nous rappellerons certains détails.

Après plusieurs tentatives infructueuses, Schaudinn utilisa comme milieu d'observation la sérosité extraite d'une phlyctène produite sur la peau par brûlure légère ou frottement sur un corps dur. Ce liquide contient un petit nombre de globules rouges.

Dans ce milieu, il répandit des sporozoïtes provenant d'un kyste mûr de la paroi intestinale d'un Anophèle. Il vit alors les sporozoïtes se déplacer par des mouvements de flexion, des mouvements péristaltiques et aussi grâce à une faculté qu'ils partagent avec beaucoup de protozoaires, de sécréter par leur extrémité postérieure un liquide muqueux qui les chasse en avant. Deux sporozoïtes, ont, sous ses yeux, l'un en 40 minutes, l'autre en une heure, pénétré activement dans une hématie.

Notons que les expériences tentées avec des sporozoïtes extraits des glandes salivaires d'Anophèle n'ont pas donné de résultats.

Enfin le développement ultérieur, qui ne semble pas, sur les sporozoïtes, avoir été poursuivi au delà de six heures, s'il montre la formation d'un corps de forme

arrondie ou irrégulièrement polygonale, ne fait pas mention de l'apparition de pigment, ni de tendance à la division du noyau.

La pénétration des mérozoïtes libérés par éclatement d'un corps en rosace, dans les globules rouges sains, observée par Schaudinn en 1902, par Levi della Vida en 1906, puis par de nombreux expérimentateurs depuis, est beaucoup plus connue, et fait partie, à proprement parler du cycle érythrocytaire normal.

CYCLE ÉRYTHROCYTAIRE

Ici encore nous ne ferons que rappeler rapidement les points essentiels, fixés depuis les mémorables travaux de Golgi en 1885, dont ce cycle porte à juste titre le nom, reliant les formes isolément décrites par Laveran. Il est d'ailleurs absolument comparable, d'une espèce à l'autre de *Plasmodium* humain, à quelques détails de durée ou de morphologie près.

Le cycle du *Pl. Vivax*, commence par la pénétration du mérozoïte qui, se déplaçant lentement, vient s'appliquer sur une hématie, puis allonge un pseudopode dans l'intérieur de celle-ci. Peu à peu tout le protoplasme s'écoule, ainsi que le noyau, et le schizonte présente finalement l'aspect d'une petite masse protoplasmique intraglobulaire arrondie ou irrégulièrement polygonale de $1\ \mu\ \frac{1}{2}$ à $3\ \mu$ de diamètre avec un noyau visible à l'état frais sous forme d'une granulation brillante entourée d'une zone claire. Après coloration, c'est l'aspect classique du schizonte : protoplasme bleu et noyau rouge vif. Puis dans un délai de 2 à 3 heures

apparaît une vacuole claire. Enfin, au voisinage du noyau, apparaissent les premiers grains de pigment.

De la quatrième à la vingt-quatrième heure l'accroissement de volume du protoplasme continue, ainsi que la charge de pigment mélanique biréfringent. Les mouvements pseudopodiques de ce corps amiboïde déjà vifs, s'exagéreront encore au cours du stade suivant, de la vingt-quatrième à la trente-sixième heure pendant lequel ils sont continus, rapides. Des vacuoles nutritives nouvelles apparaissent et disparaissent. Le noyau également se modifie, et de compact qu'il était jusque-là s'éclaircit, prend un aspect en réseau.

Puis les mouvements se ralentissent, l'hématozoaire prend une forme arrondie, et vers la quarante-deuxième à la quarante-sixième heure est prêt pour la division.

A ce moment le noyau prend un aspect vésiculeux. Selon le grand axe, la chromatine se dispose en bande ou plaque équatoriale qui bientôt s'élargit puis se subdivise en deux bandes nucléaires, qui se fragmenteront ultérieurement de façon beaucoup plus irrégulière pour se rassembler en un amas, constituant chacun un nouveau noyau qui s'entoure de protoplasme. Les mérozoïtes ainsi formés s'isolent, le pigment reste isolé dans les intervalles ou aggloméré en amas. C'est l'aspect classique du corps en rosace.

A la quarante-huitième heure se produit la libération des mérozoïtes par éclatement du globule rouge entièrement envahi par le parasite, et hémolysé.

Cette durée du cycle, constante pour une espèce donnée, est de quarante-huit heures pour le *Pl. Vivax*

et le Pl. *Præcox*, et de soixante-douze heures pour le Pl. *Malariae*, et se répète sans interruption pendant toute la phase dite secondaire du paludisme, suivant la période de première invasion.

LES GAMÈTES ET LEUR DESTINÉE

L'évolution des gamètes, bien que se passant également à l'intérieur d'un érythrocyte, se fait selon un mode et un rythme entièrement distincts.

La durée d'évolution et de maturation est de l'ordre du double de celle des schizontes, ainsi que le prouvent les phénomènes d'infection double d'un même globule rouge. Les premiers stades de leur formation sont assez difficiles à distinguer de ceux des schizontes. Les microgamètes du Pl. *Vivax* se distinguent progressivement par leur protoplasma dense, sans vacuole nutritive, par leur noyau volumineux, par l'absence de mouvements amiboïdes, par l'abondance et la grosseur des grains de pigment, jusqu'au moment où ils se libèrent du globule hypertrophié et atteignent leur taille définitive.

Les macrogamètes, rapidement beaucoup plus volumineux que le schizonte mûr, revêtent la forme arrondie ou polygonale assez régulière, avec protoplasme dense, foncé, et pigment abondant à gros grains, à disposition souvent régulière et ordonnée. Le noyau prend un aspect aréolaire, à chromatine filamenteuse ou plus souvent granuleuse.

Ceux du Pl. *Præcox* prennent à maturité l'aspect bien caractéristique du corps en croissant, avec son noyau central allongé et son pigment, rassemblé au centre

dans les macrogamètes, plus diffus et réparti vers les extrémités dans les microgamètes.

La destinée de ces gamètes, ou plus exactement gamétocytes, puisque leur maturation définitive ne peut s'accomplir que dans l'estomac de l'Anophèle, est essentiellement liée au cycle sexué du Plasmodium.

Cette maturation et la fécondation consécutive, aboutissant à la formation de l'Ookinète, puis de l'Oocyste, ne peut s'accomplir dans l'organisme humain et nécessite le passage par l'hôte intermédiaire, l'Anophèle, qui, à son tour, fermera le cycle en inoculant à l'homme, à l'occasion d'une piquûre, les sporozoïtes libérés par les oocystes mûrs dans la cavité générale et émigrés dans les glandes salivaires du moustique.

Dans l'organisme humain, les gamétocytes semblent avoir une existence éphémère de l'ordre de 3 à 6 semaines d'après Schaudinn. Néanmoins, cet auteur ainsi que de nombreux autres, les mettent à l'origine des rechutes tardives par le mécanisme de la schizogonie régressive, figurée par Schaudinn d'après l'observation d'une femme, présentant immédiatement avant la rechute annuelle d'un paludisme déjà ancien, des macrogamètes modifiés : tandis qu'une moitié du champ protoplasmique contenait un noyau fortement coloré et l'autre un noyau plus pâle, la première se segmentait ainsi que son noyau à la façon d'un schizonte mûr. Les mérozoïtes ainsi formés auraient pour la plupart évolué vers la formation de gamètes, tandis que d'autres évoluaient en schizontes et se comportaient comme tels.

Il est curieux de noter que la plupart des auteurs reproduisent simplement les figures de la description de

Schaudinn. Pittaluga semble avoir observé également un phénomène analogue de bi-partition puis de schizogonie d'un macrogamète de *Pl. Præcox*.

DÉTERMINISME DE L'ACCÈS PALUSTRE

Les auteurs se sont tout d'abord attachés à préciser les rapports existant entre le cycle du *Plasmodium* dans les globules rouges, et les manifestations fébriles cycliques caractérisant cliniquement le paludisme à sa période secondaire. Ils ont fixé, de façon absolument certaine, à la fin de la période d'éclatement des corps en rosace, le début de l'accès fébrile. Il est admis actuellement, et nous n'aurons pas à revenir sur ce point, que l'accès palustre est essentiellement la manifestation d'une crise hémoclasique, déclenchée par l'hémolyse simultanée d'un grand nombre de globules rouges, dans un milieu humoral sensibilisé et rendu instable, hyperfloculable. Les manifestations de cet état ont été mises en évidence par de nombreux travaux. Rappelons simplement la découverte déjà très ancienne des hémolysines dans le sang des paludéens, qui remonte aux travaux de Külz (32) et de Blasi en 1909 (2). La destruction massive des globules rouges, au moment de l'accès, a été en particulier signalée par M. le Professeur Garin (13).

L'hyperfloculabilité du sérum des paludéens, sur laquelle a insisté Le Bourdellès (36) et d'autre part, les modifications du milieu sanguin, se manifestent par la formation d'anticorps vis-à-vis des pigments mélanique, fourni par le parasite, et ferrugineux, résultant de l'hémolyse. Des antihémolysines ont également été mises

en évidence par les études sur les hémolysines, qu'elles masquent normalement. Rappelons encore la réaction schizontolytique signalée par MM. Abrami et Senevet (1), en liaison avec les processus d'immunisation spécifique, sur lesquels l'école de M. le Professeur Ciuca en particulier (9) a bien insisté, d'autre part les travaux de Aynaud sur la théorie anaphylactique de l'accès palustre ou enfin la théorie toxique, défendue en dernier lieu par Shropshire-Walter (59).

DÉTERMINISME DU PALUDISME CHRONIQUE

Les études sur le paludisme chronique remontent essentiellement aux travaux anatomo-cliniques de Kelsch et Kiener (26) auxquels les publications ultérieures n'ont apporté que des modifications de détail, et l'on peut actuellement encore en schématiser l'évolution dans les trois phases :

La phase d'irritation chronique. — Caractérisée essentiellement par la présence à la fois de pigment mélanique et de pigment ferrugineux surtout abondant dans la rate, le foie et la moelle osseuse. La distribution est restreinte, très précisément à ce stade, à des cellules actuellement classées comme faisant partie du système réticulo-endothélial d'Aschoff : cellules de Küpffer du foie, cellules à propriétés péxiques et phagocytaires de la rate et de la moelle osseuse.

Les études plus récentes sur les anémies palustres (Lebon et Manceaux (35) montrent qu'il s'agit pendant longtemps d'une anémie plastique par hyperhémolyse

mais avec hyperplasie du système érythropoïétique assurant une régénération rapide et constante.

Puis à la **Phase de surcharge pigmentaire**, nous assistons assez souvent à une rétrocession du pigment mélanique, alors que le pigment ferrugineux, de plus en plus abondant, déborde le cadre des cellules à propriétés pexiques, et envahit sous forme de dépôts, à topographie périvasculaire, les réseaux capillaires, les différents parenchymes, hépatique, rénal, pulmonaire, cérébral, etc..., mais en même temps s'installe une réaction hyperplasique des cellules conjonctives de la rate, des gaines portales du foie. Ce stade peut se prolonger assez longtemps, et d'autre part, présenter des alternatives d'aggravation et de rétrocession, spontanées ou sous l'influence de la thérapeutique, avant d'évoluer vers la **Phase terminale de sclérose irréversible**, dans laquelle d'ailleurs le parasite ne semble plus en cause, et insensible au traitement spécifique.

Les travaux classiques semblent donc essentiellement admettre le déterminisme suivant : le parasite provoque l'hémolyse et libère le pigment ocre d'origine hémoglobinique. Ce pigment agissant comme corps étranger provoque à son tour l'irritation et le blocage de plus en plus complet des cellules à propriétés pexiques qui se traduit d'abord par leur hyperplasie, puis leur envahissement par de la sclérose cicatricielle, selon un mécanisme à partir de ce moment autonome et irréversible, celui de la cirrhose pigmentaire d'origine palustre.

CHAPITRE II

LES LACUNES DE LA CONCEPTION CLASSIQUE

Le cycle érythrocytaire du *Plasmodium*, malgré des travaux complémentaires nombreux, présente encore quelques lacunes et ne rend pas compte de façon satisfaisante de quelques faits expérimentaux ou d'observation clinique. Ce sont surtout ceux concernant les stades initiaux de l'infestation palustre et des rechutes qui nous intéressent ici :

1° Problème de l'infestation

Rappelons, pour n'y plus revenir, que les gamètes seuls se montrent incapables de produire directement chez l'homme l'infestation palustre, comme l'ont établi les travaux de Schaudinn maintes fois repris depuis.

Les schizontes se montrent régulièrement infestants et cette propriété est à la base de la malarithérapie telle qu'elle est pratiquée en France, par transfusion de

sang d'un paludéen fébricitant, soit par voie intramusculaire, soit par voie intra-veineuse. Celle-ci semble seulement gagner du temps sur la durée d'incubation.

Par contre l'infestation directe par les sporozoïtes appelle quelques réserves.

Tout d'abord le sporozoïte ne semble pas apte à parasiter directement le globule rouge, et l'observation de Schaudinn, dont nous avons relaté en détail le protocole, n'a pu être reproduite par aucun expérimentateur ; peut-être faut-il incriminer les conditions biologiques assez anormales dans lesquelles opérait ce savant pourtant fort averti. Par ailleurs les travaux de Schüte (56) ont montré que la salive anophélienne était douée de propriétés agglutinantes, et Raffaele a pu constater que les injections intraveineuses de suspensions de sporozoïtes ne sont généralement pas infectantes, bien que l'on porte par ce procédé, le *Plasmodium* au contact direct du globule rouge. Kikuth, reprenant plus récemment les mêmes expériences, arrive également à une conclusion négative (30).

2° Problème de l'incubation

D'après la théorie classique, la pénétration directe du sporozoïte, dans le cas de l'inoculation anophélienne, du schizonte, dans celui de l'impaludation artificielle par transfusion, devrait amener le déclenchement au bout d'un cycle de quarante-huit heures, des premières crises hémoclasiques, avec schizontes libérés dans le sang circulant, et, sinon déjà visibles à l'examen du sang sur lames, du moins sensibles à la thérapeutique spécifique ou transmettant l'infection par transfusion.

Or, l'étude clinique nous apprend qu'il existe une durée d'incubation remarquablement constante dans le paludisme transmis d'homme à homme, pour une souche donnée transmise en série, pendant laquelle le sang ne présente pas de parasites.

Dans le paludisme expérimental transmis par anophèles, la durée d'incubation se montre également remarquablement constante pour une espèce donnée.

D'autre part, les expériences de Warren et Cogeshall, de Kikuth et Mudrow (31), montrent que pendant cette période, après inoculations massives, même par voie intraveineuse, de schizontes comme de sporozoïtes, le sang réinoculé en série ne se montre nullement infectant.

Seule exception connue, sur laquelle nous aurons à revenir, l'observation de M. Mollaret (42), de l'absence d'incubation survenant isolément et une seule fois, dans la transmission d'une souche de *Plasmodium Vivax*, parfaitement régulière et constante par ailleurs.

3° Problème de la persistance du *Plasmodium* pendant les phases de latence

Pendant les phases de latence qui séparent soit le paludisme de première invasion d'un paludisme secondaire à manifestations plus ou moins retardées, soit celui-ci d'une rechute, en dehors de toute réinoculation, où se localise le parasite ?

Dans le sang circulant ? Depuis longtemps on sait l'extrême rareté habituelle des formes asexuées pendant ces périodes voire même leur absence dans les recherches par les procédés courants.

De nombreux travaux classiques, depuis Schaudinn, jusqu'à la confirmation que leur avaient apportée les travaux de MM. Abrami et Senevet (1), semblaient faire des gamétocytes les formes de résistance d'où partaient les rechutes, par le mécanisme de la schizogonie régressive de Schaudinn, à la faveur d'une baisse momentanée de l'immunité.

Mais actuellement, cette schizogonie régressive, vainement recherchée par divers auteurs, est, en général, attribuée à des artefacts, en particulier au phénomène de double infestation d'une hématie, par un gamète qui dégénérerait alors que le schizonte coexistant continuerait son cycle de division asexuée. D'autre part, la persistance de gamètes en nombre suffisant pour expliquer les rechutes schizontiennes massives, n'est nullement observée en pratique, ni dans la circulation périphérique, ni dans les réseaux capillaires viscéraux.

Enfin rappelons que les gamètes ne sont jamais infectants directement pour l'homme, fait en contradiction avec l'hypothèse d'un rôle dans les rechutes.

Il convient de rappeler l'hypothèse formulée par Golgi admettant que ces rechutes tardives, en dehors des réinoculations, proviendraient de la libération de mérozoïtes ou de schizontes restés inclus dans des globules blancs ou des cellules phagocytaires, en vie ralentie, et à qui une baisse momentanée des défenses de l'organisme permettrait de reprendre virulence et activité reproductrice. La description de la schizogonie régressive avait fait longtemps oublier cette hypothèse.

4° Problème de la thérapeutique préventive et stérilisante

L'observation clinique courante nous montre l'inefficacité générale des traitements stérilisants, préventifs ou abortifs pendant la phase d'incubation.

L'interruption des premiers, en effet, trop près de la période d'inoculation, n'empêche pas le paludisme d'éclater, ainsi que nous avons pu en observer plusieurs cas, chez des sujets qui, s'étant soumis à la quinisation préventive en Afrique du Nord, l'avaient interrompue dès leur embarquement pour le retour, et voyaient peu après, en France, éclater leur paludisme.

Quant aux seconds, les observations de James (20), sur le paludisme d'inoculation, en Angleterre, avaient montré l'inefficacité de la quinine donnée pendant la phase d'incubation. Récemment, dans trois cas d'impaludation artificielle, nous avons pu enregistrer l'échec des injections de rhodopraéquine, trois jours après l'inoculation, restées sans effet sur l'apparition ou la répétition ultérieure des accès, non plus que sur le nombre et l'aspect des parasites observés.

Quant à l'action du traitement discontinu pendant les phases de latence, chacun sait qu'elle n'est jamais absolument préventive des rechutes.

Il semble donc exister, en dehors de la forme érythrocytaire du *Plasmodium*, bien connue, facilement accessible à l'examen du laboratoire et vulnérable par les thérapeutiques modernes, une autre forme, ou plus

exactement un autre stade d'évolution, extraérythrocytaire, précédant nécessairement le cycle érythrocytaire et assurant la pérennité relative du Plasmodium chez l'individu parasité.

CHAPITRE III

LA NOTION DE FORMES RÉTICULO-ENDOTHÉLIALES DES PLASMODIUM

La notion d'une forme extraérythrocytaire, à localisation réticulo-endothéliale, des Plasmodiums a, d'abord, essentiellement été envisagée, puis démontrée pour les Plasmodiums aviaires. Les études sont encore d'interprétation très délicate, étant donné la multiplicité, à côté de Plasmodiums voisins de celui de l'homme, de Protozoaires sanguicoles, toxoplasmes, hémogrégarines, hémoprotoëus, etc., dont la signification et la position dans la classification zoologique sont encore discutées.

D'autre part, les difficultés techniques rencontrées par l'expérimentation chez l'oiseau, viennent précisément de la trop grande richesse d'infestation du matériel généralement employé, rendant ainsi toujours sujettes à caution les expériences destinées à mettre en évidence un aspect du Plasmodium foncièrement différent des aspects classiques, par son habitat et ses propriétés biologiques.

Nous tâcherons donc de résumer, en restant forcément incomplet, les recherches faites sur les hémopara-

sites à localisation réticulo-endothéliale des oiseaux, qui ont abouti à la notion d'un stade réticulo-endothélial des *Plasmodiums* aviaires, avant d'entreprendre l'étude des recherches tentées pour retrouver des formes équivalentes dans le plasmodium humain.

1° Recherches sur les Hémoparasites aviaires

Le terme d'hémoparasites que nous employons à dessein au lieu du terme consacré par la terminologie zoologique « Sous-Ordre des Hémosporidies » englobe, en effet, des genres bien définis classés dans les familles :

Des **Plasmodidés** : Hémosporidées parasites des hématies à tous les stades de leur évolution chez le vertébré.

Des **Hémoprotéidées** : Hémosporidées parasites des hématies au stade des gamétocytes seulement, schizontes parasites des cellules endothéliales de certains viscères. Il englobe en outre un second groupe que Raffaele oppose sous le nom d'« Histiozoaires » au groupe précédent que l'on pourrait dénommer « Hémocytozoaires », et dont le caractère est l'habitat exclusif dans les cellules du système réticulo-endothélial, fixes ou mobiles. Le même auteur propose d'y classer quatre types de parasites se rapprochant tous du type toxoplasme.

Les **TOXOPLASMES** semblent avoir été décrits pour la première fois par Laveran en 1900, et nous ne ferons que citer les nombreuses recherches dont ils ont été l'objet de la part de de Beaurepaire Aragao, de Marullaz, de Adie, Ch. Nicolle, M. Manceaux et de Chatton et Blanc, pour le Toxoplasme du Gondi (7), de Noller, de Walzberg, de Manwell et Hermann. Celles

de Hegner et Wolfson (18), de Manwell (39), de E. Sergeant (57) qui posent plus récemment le difficile problème de leur différenciation morphologique avec les formes apigmentées à localisation réticulo-endothéliale des *Plasmodiums aviaires*.

Les études sur le cycle du genre **HÉMOPROTOEUS** remontent à H. Ziemann (72) qui, en 1898, nota l'absence des formes schizogoniques dans le sang de la circulation périphérique de pinsons. Il eut l'idée de les rechercher dans d'autres organes, et décrivit dans les cellules de la rate et de la moelle des os, des parasites contenant 8 à 20 éléments nucléés.

Ces recherches furent confirmées par celles de de Beaurepaire Aragao sur l'hémoprotoeus du pigeon dont il décrivit le stade schizogonique dans les cellules endothéliales des vaisseaux du poumon.

Rappelons que parallèlement était élucidé le cycle des **HÉMOGRÉGARINES**, dans les leucocytes mononucléaires.

Les recherches sur les formes non pigmentées et incluses dans les cellules endothéliales des **PLASMODIUMS AVIAIRES** semblent remonter à Anschutz qui, en 1910, décrivit les premières formes dans les capillaires du cerveau du canari en les attribuant d'ailleurs à un Hémoprotoeus, erreur rectifiée par M. Brumpt en 1937 (5).

Mais les études systématiques ont été reprises depuis 1934 par différents auteurs :

Raffaele en 1934 (46) signale en Italie l'existence de **Pl. Elongatum** décrit auparavant en Amérique, et retrouve dans les organes internes, les schizontes intra-

globulaires. Il attire l'attention sur les dimensions considérables que le parasite peut atteindre dans les globules rouges jeunes, dont il efface le noyau. Dans une autre publication, il fait remarquer que les globules rouges immatures ne se distinguent guère pour lui des cellules propres du S.R.E. et il émet l'hypothèse de la pénétration des sporozoïtes dans le système réticulo-endothélial. Le cycle asexué du *Pl. Elongatum* pourrait évoluer aussi bien dans les cellules du S.R.E. que dans les globules rouges adultes.

Huff et Bloom, en 1935, décrivent, dans le cycle évolutif du *Pl. Elongatum*, chez le canari, à côté du cycle principal des schizontes dans les globules rouges, un cycle asexué parasitant les diverses cellules du système hémo-poïétique, myélocytes, hémocytoblastes, monocytes.

Simultanément, Raffaele (49) confirmant son hypothèse précédente étudie le stade schizogonique du *Pl. Elongatum* dans les cellules réticulo-endothéliales du chardonneret et du verdier et admet que le cycle endothélial précède le cycle intraglobulaire, c'est-à-dire que les sporozoïtes envahissent d'abord les cellules uninucléaires des organes profonds, et y produisent des schizontes. La reproduction asexuée dans les globules rouges ne se fait que plus tard.

Le même auteur confirme cette idée par des recherches complémentaires en 1936 (48) et 1937 (50) sur le *Pl. Relictum* du canari.

En 1937, S.-P. James et P. Tate (23), étudiant le *Pl. Gallinaceum* de la poule domestique, décrivent, à la suite de l'inoculation, soit avec du sang soit avec des

sporozoïtes, un stade schizogonique dans les cellules réticulo-endothéliales ou dans les monocytes, en plus du stade schizogonique connu dans les globules rouges. Ils l'appellent **Stade Exoérythrocytique**.

Peu après, Brumpt (5) confirme la découverte de James et décrit des masses schizogoniques endothéliales non pigmentées dans les organes divers de poules ayant succombé au **Pl. Gallinaceum**. L'habitat : cerveau, rate, poumons, myocarde, foie, reins et moelle osseuse, varie suivant les animaux inoculés et leur abondance n'est nullement en rapport avec l'infestation sanguine des animaux. Aussi pose-t-il la question de savoir si la schizogonie endothéliale appartient au cycle normal du parasite, ou s'il s'agit d'un cas d'histiotropisme accidentel, déterminé par une action défavorable du sang sur certains mérozoïtes, repoussés par les hématies et cherchant un abri dans les cellules endothéliales.

De son côté, Kikuth (27) confirme les travaux de James et Tate sur la schizogonie endothéliale du **Pl. Gallinaceum**. Il entreprend alors des recherches en série, soit seul (28) soit en collaboration avec L. Mudrow (29 à 31) sur le **Pl. Relictum** et le **Pl. Cathémérium** et met en évidence un certain nombre de faits : l'absence de pénétration des sporozoïtes dans les globules rouges, contrairement à l'observation de Schaudinn, la présence de formes endothéliales aussi bien après inoculation par sporozoïtes que par schizontes. Ils montrent, en outre, après inoculation, que le sang n'est infectieux, dans un délai d'une heure, que dans un quart des cas. Il cesse complètement de l'être ensuite pour ne le redevenir que vers la soixante-douzième heure. Cependant les

émulsions de cerveau, de poumon, de foie et de rate sont infectants (surtout le foie) dès le début.

Les premières formes réticulo-endothéliales, apigmentées, apparaîtraient dans le cerveau au bout de quarante-huit heures, avant l'apparition des premières formes sanguines.

Pour conclure, ils croient que les formes apigmentées proviennent des sporozoïtes injectés, et apparaissent dans les organes, au moment de l'hyper-infection malarique de ces organes, alors que le sang est encore non infectieux.

Ils ne peuvent cependant affirmer, comme le fait Raffaele, qu'il s'agisse d'une forme de passage précédant nécessairement les formes érythrocytaires.

Coradetti en 1938 (8) dans le **Pl. Gallinaceum** et le **Pl. Cathémérium** insiste sur le parallélisme entre l'infestation érythrocytaire et l'infestation endothéliale.

Manwell (39) également rapporte la présence d'un stade exérythrocytique du **Pl. Circumflexum**.

Missiroli, dans une série de travaux sur le **Pl. Relictum**, avait dès 1933 démontré que les sporozoïtes suivaient, après l'inoculation, la voie lymphatique et, au début, seuls se montraient infectants le point d'inoculation et les principaux parenchymes, rate, foie, cerveau, poumon. Ultérieurement (1938) (41) il montre que, après sa pénétration, la substance nucléaire du sporozoïte se fragmente en blocs au nombre de 8, et donne 8 sporozoïtes plus petits.

Il en conclut que ce que nous appelons des sporozoïtes, serait en réalité des sporocystes, donnant, après phénomène de maturation dans les cellules de l'hôte, les sporozoïtes vrais.

Decourt et Schneider enfin (11) expérimentant sur le **Pl. Gallinaceum**, mettent en évidence, cette fois dans les amas lymphoïdes, durant la période d'incubation, des formes plasmodiales siégeant dans les cellules de type monoblastique, et dont la description correspond d'assez près à celle des éléments que nous décrirons plus loin chez l'homme.

La preuve de leur nature est d'ailleurs donnée expérimentalement, par l'inoculation de ces amas qui se montrent extrêmement infectants.

2° Recherches sur les Plasmodiums humains

L'hypothèse d'une forme non érythrocytaire du Plasmodium chez l'homme a été formulée pour la première fois par Grassi, qui avait admis l'existence dans le développement des sporozoïtes d'une phase intermédiaire précédant l'envahissement du globule rouge et Golgi dont nous avons déjà signalé la théorie, trop vite oubliée au profit de la schizogonie régressive, invoquant la persistance de parasites vivants phagocytés par les globules blancs, assurant leur protection contre l'action de la quinine.

Chez l'homme, l'existence d'une forme réticulo-endothéliale proprement dite, a d'abord été indiquée par James (20) en 1931. La quinine, dans le paludisme expérimentalement transmis par sporozoïtes, est inefficace pendant la période d'incubation pour en empêcher l'éclosion. Donc, les sporozoïtes sont à la fois non érythrocytaires (on ne les trouve pas dans le sang) et insensibles aux antipaludiques tant schizonticides que gamétocides. Mais ce n'était là qu'une hypothèse.

Les travaux sur le paludisme aviaire apportant,

comme nous l'avons vu, la preuve d'une phase réticulo-endothéliale, dans l'évolution chez l'hôte vertébre de la plupart d'entre eux, devaient amener à rechercher une forme analogue chez l'homme. Jusqu'à maintenant, à notre connaissance, seul Raffaele a publié des résultats positifs.

En 1937 (51) il trouve dans la moelle osseuse, prélevée par ponction du sternum, sur des sujets inoculés cinq jours auparavant avec des sporozoïtes de *Plasmodium Vivax*, de rares formes sans pigment ressemblant beaucoup aux schizontes extra-érythrocytaires des *Plasmodiums* d'oiseaux. Les éléments ont été trouvés après une longue recherche, l'un était libre et les trois autres étaient contenus dans les cellules du S.R.E. L'élément libre est figuré avec un protoplasma bleu foncé et contient 8 mérozoïtes anguleux et irréguliers.

En 1938 (52) il donne la description, accompagnée de deux microphotographies et d'une reproduction en couleurs, d'une forme de schizontes apigmentés dans un frottis de moelle sternale prélevée le sixième jour après l'inoculation par sporozoïtes de *Plasmodium Falciparum*. Nous reproduisons la description de l'auteur : « Nel « citoplasma di una cellula endoteliale, un elemento « rotondo dal citoplasma azzurro, e con cromatina nu- « cleare in via di divisione, che ritengo sia un elemento « del ciclo apigmentato di *Pl. Falciparum* », preuve, dit-il, que les sporozoïtes du parasite humain ne pénètrent pas dans les globules rouges mais dans les cellules du S.R.E. au début de leur cycle primaire d'évolution asexuée.

Les illustrations montrent, sur les microphotographies

des cellules à protoplasme semblant homogène, de type monoblastique, à l'intérieur desquelles les parasites se distinguent surtout par leurs noyaux et leur auréole de protoplasme légèrement plus foncé, sans trace de pigment.

La planche en couleurs, moins démonstrative peut-être, montre à l'union de deux cellules, qui semblent de type hémohistioblastique, une enclave protoplasmique à peine plus marquée, contenant d'un côté 3 noyaux, à chromatine rouge vif, et de l'autre un petit bloc chromatinien plus ou moins segmenté, mais sans pigment.

3° Recherches personnelles sur les Plasmodiums humains

Nous avons pu, dans le service de neuropsychiatrie de M. le Professeur Lépine, en collaboration avec M. le Docteur Bourrat, que nous remercions encore ici, entreprendre quelques recherches sur le paludisme expérimental réalisé au centre de malariathérapie. Les circonstances extérieures à notre volonté nous ont empêché de conduire et de poursuivre nos recherches comme nous l'aurions voulu. Les résultats que nous apportons sont restreints et incomplets. Nous espérons dans l'avenir pouvoir les reprendre et surtout les étendre. Nous apportons essentiellement, parmi les observations que nous avons faites, celles de quatre malades seulement, pour lesquels les investigations par le myélogramme et l'hémogramme ont pu être répétées assez souvent, pour donner des résultats valables, pendant la phase d'incubation d'un paludisme, inoculé dans un but thérapeutique, par injection de sang prélevé sur un paludéen en période d'accès. Les voici schématiquement résumées :

OBSERVATION I

Mme V..., 51 ans. P. G.

Impaludation le 18/7. Pl. Vivax. 10 cc. sang par voie intra-veineuse.

Le 19/7. — Myélogramme = ex. négatif.

Lame de sang = ex. négatif.

Le 23/7. — Myélogramme = 1 f. histiozoaire, rares hématozoaires (corps amiboïdes).

Lame de sang = ex. négatif.

Le 24/7. — Le soir, premier accès fébrile.

Le 25/7. — Myélogramme = pas trouvé d'histiozoaires, rares schizontes dans les G. R.

Lame de sang = très rares schizontes.

OBSERVATION II

M. L..., 46 ans. P. G.

Impaludation le 14/10. Pl. Præcox : sang 10 cc. par voie intra-veineuse.

Le 23/10. — Myélogramme = ex. négatif.

Lame de sang = ex. négatif.

Le 25/10. — Myélogramme = 2 histiozoaires nets. Pas d'hématozoaires.

Lame de sang = ex. négatif.

Le 26/10. — Premier accès fébrile.

Lame de sang = rares schizontes.

Le 31/10. — Myélogramme = pas d'histiozoaires, rares schizontes.

Lame de sang = schizontes et C. en croissants.

OBSERVATION III

M. G..., 41 ans. P. G.

Impaludation le 14/10. Pl. Præcox. 10 cc. de sang intra-musculaire.

Le 16/10. — Myélogramme = ex. négatif.

Injection intra-musculaire de Rhodopraéquine le 17/10, le 18/10, le 19/10.

Le 18/10. — Myélogramme = ex. négatif.

Lame de sang = ex. négatif.

Le 25/10. — Myélogramme = 3 histiozoaires. Pas d'hématozoaires.

Lame de sang = ex. négatif.

Le 26/10. — Lame de sang = rares schizontes.

Le soir, premier accès fébrile.

Le 27/10. — Myélogramme = pas d'histiozoaires, quelques schizontes.

Le 31/10. — Lame de sang = schizontes et C. en croissants.

OBSERVATION IV

Impaludation le 14/10. Pl. Præcox. 10 cc. sang intra-musculaire.

Le 16/10. — Myélogramme.

Injection I. M. de Rhodopraéquine le 17/10, le 18/10, le 19/10.

Le 18/10. — Myélogramme = ex. négatif.

Le 24/10. — Myélogramme = ex. négatif.

Lame de sang = ex. négatif.

Le 26/10. — Myélogramme = 3 histiozoaires, rares schizontes.

Lame de sang = rares schizontes.

Le soir, premier accès fébrile.

Le 28/10. — Myélogramme = rares schizontes.

Le 31/10. — Ex. de sang = schizontes et C. en croissants.

Nous y ajouterons l'observation, fort incomplète puisque réduite à un seul myélogramme, d'un Espagnol réfugié présentant un paludisme de rechute à Pl. Vivax, et dans lequel nous avons pu trouver de très rares histiozoaires. Les hématozoaires étaient peu nombreux, mais le malade avait déjà reçu un traitement par la quinine per os, depuis vingt-quatre heures.

Dans le paludisme chronique, les nombreuses préparations de ponctions de moelle osseuse et de ponctions spléniques, faites par MM. Sicault et Messerlin, et qu'ils nous ont permis d'examiner, provenaient de syndromes de splénomégalie, sensible au traitement antipaludi-

que, mais sans hématozoaires dans le sang, malgré les examens répétés.

Une seule forme parasitaire a retenu l'attention. Il s'agissait d'un élément soeïque dont la morphologie répondait au type de l'hémohistioblaste de Ferrata. Dans le protoplasme, six éléments étaient inclus, répondant au type mérozoïte, avec petit bloc de chromatine rouge vif (coloration May-Giemsa) dans un protoplasme bleu gris, de forme ovale, mesurant environ $3\ \mu$ de longueur sur $2\ \mu$ de largeur. Les contours étaient extrêmement nets. Mais l'un des éléments contenait à côté de son bloc chromatiniem une inclusion granulaire un peu poussiéreuse de teinte jaune brunâtre, présentant d'assez grandes analogies avec le pigment mélanique. Ceci nous fait hésiter sur l'attribution aux formes réticulo-endothéliales en principe apigmentées de cet élément, bien que, répétons-le, aucune forme sanguine n'était décelable chez ce malade par les diverses méthodes de recherches poursuivies.

Les formes que nous avons pu voir, mais que nous n'avons pu encore, en raison des difficultés de recherche, microphotographier, sont contenues dans des cellules de type hémocytostique se rapprochant de la série lymphoïde ou monocyttaire.

Leur rareté fait la principale difficulté de leur mise en évidence. Il faut de longues heures de recherches pour découvrir, sur l'étendue d'une préparation représentant environ 1 à 2 millimètres cubes de moelle au maximum, un à trois histiozoaires indiscutables au plus, et cela, au moment où leur pullulation semble la plus intense peu avant l'écllosion des accès fébriles et

des premières hématozoaires, entre quatre et onze jours après l'inoculation.

Il s'agit d'éléments du type mérozoïte, ovalaires, de 3 μ environ de longueur sur 2 μ de large, protoplasme ovalaire de teinte bleu clair, un peu grisâtre, plus pâle que le protoplasme de la cellule hôte, contenant un bloc chromatinien d'un rouge pourpre tirant sur le violet, nettement distinct des granulations azurophiles mé-tachromatiques (fig. 1 et 2 page suivante).

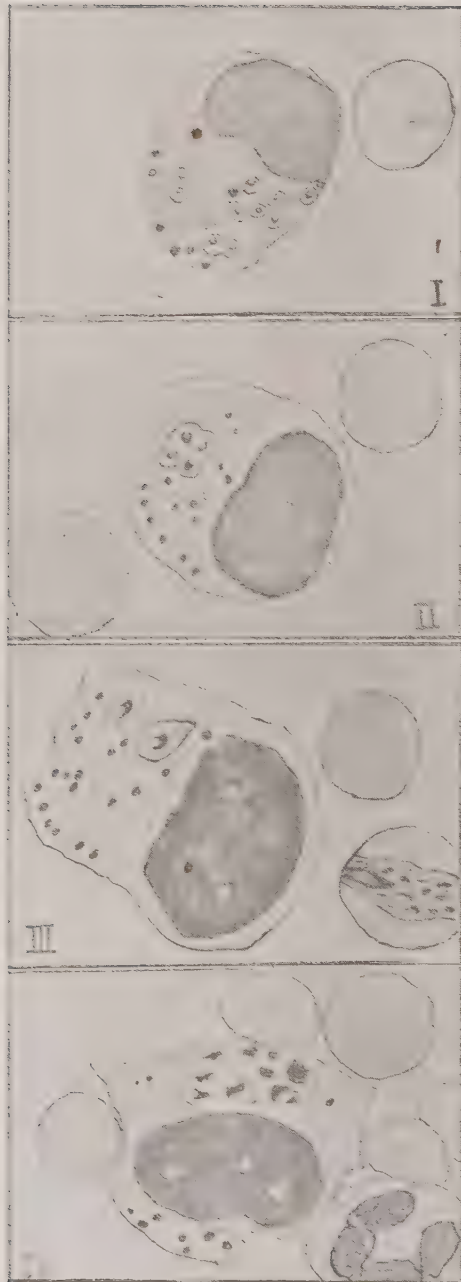
Leur nombre va de deux à dix par cellule, soit groupées par deux ou par quatre, soit dispersées quand leur nombre est plus grand. Dans un cas, les éléments plus grands atteignaient 4 μ de longueur, au nombre de deux, la chromatine nucléaire, d'un rouge vif, était de forme annulaire et entourait une vacuole claire. Ils coexistaient avec des corps amiboïdes de *Pl. Vivax*, nettement différents de taille et d'aspect (fig. 3 page suivante).

4° Critique des formes extra-érythrocytaires

Ainsi que nous l'avons signalé, si les formes extra-érythrocytaires observées répondent en quelque sorte au désir des théoriciens, elles n'en sont pas moins sujettes à discussion. Les controverses portent sur les principaux points suivants :

a) Les formes observées chez l'oiseau correspondent-elles véritablement à un Plasmodium ?

Nous avons signalé la richesse que l'on rencontre chez les oiseaux d'élevage, en hémoparasites divers, et l'on a souvent fait remarquer les analogies morphologiques existant entre les formes extra-érythrocytaires et certains aspects, par exemple les toxoplasmes figu-



rés par Uegaki, par Raffaele (52), par Herman, par Manwell (39) ou encore des hémogrégaires (de Beaurepaire Aragao ou Raffaele (50). Aussi avons-nous insisté sur l'intérêt que présente l'observation de M. E. Sergent (57) de la coexistence de toxoplasmes et de formes purement réticulo-endothéliales typiques des Plasmodiums aviaires, telles celles décrites par Raffaele (49), par Kikuth (30), par James et Tate (23) ou Manwell et Goldstein ayant trait au **Pl. Circumflexum**.

Il semble que les conditions expérimentales rapportées par les différents auteurs les aient mis à l'abri d'erreurs de ce genre ; si longues et variées ont été leurs recherches qu'une coexistence fortuite n'aurait pas passé inaperçue et ne se serait pas répétée aussi régulièrement.

b) S'agit-il de formes spécifiquement parasites des cellules endothéliales ou bien de formes libérées par les globules rouges et phagocytées par les cellules à propriétés péxiques ?

Les différents auteurs signalent les caractères des formes endothéliales. La netteté de leur protoplasme au point de vue contours et colorabilité, les aspects de division du noyau ne sont pas ceux d'éléments en dégénérescence et en voie de phagocytose.

Un autre caractère les différencie nettement des éléments érythrocytaires, l'absence de pigment à tous les stades d'évolution. C'est le doute sur la présence d'un peu de pigment dans l'un des mérozoïtes, qui nous a fait rejeter de notre description cet élément, trouvé dans un frottis de rate du paludisme chronique que nous ont obligeamment communiqué MM. les Docteurs Sicault et Messerlin.

Enfin, dans les paludismes aviaires, le nombre de mérozoïtes auquel aboutit la division d'un schizonte endothélial apparaît infiniment plus élevé que celui d'un élément erythrocytaire correspondant. Les descriptions font état assez couramment de 20 à 50 mérozoïtes et plus. Chez l'homme, les rares chiffres donnés sont plus modestes et ne dépassent pas 8 ou 10.

c) Plus important peut-être est le troisième genre d'objection formulée contre l'assimilation au paludisme humain des phénomènes observés dans le paludisme aviaire.

Si les deux genres de *Plasmodium* sont morphologiquement très voisins l'un de l'autre, ils n'en demeurent pas moins spécifiquement différents et irréductibles l'un à l'autre. Les phénomènes d'immunité s'avèrent complètement indépendants, non seulement entre *Plasmodiums* aviaires et humains, mais également entre les diverses espèces des *Plasmodiums* humains ou aviaires.

Aussi ne devons-nous pas nous étonner de constater de fortes différences de comportement : par exemple l'abondance des formes endothéliales au début de l'infestation des paludismes aviaires contraste avec leur rareté extrême dans le paludisme humain, qui rend leur recherche si délicate.

Néanmoins, étant donnés les analogies du cycle, les caractères de l'infestation et de l'incubation que nous avons rapportés, difficilement explicables par un autre mécanisme, il nous paraît rationnel d'essayer de transposer les résultats obtenus sans encourir le reproche de vouloir prendre pour résultat une hypothèse séduisante.

CHAPITRE IV

ROLE DES FORMES RÉTICULO-ENDOTHÉLIALES AUX DIFFÉRENTES PHASES DU PALUDISME

Les constatations faites sur le cycle des paludismes aviaires et l'existence chez l'homme en petite quantité, il est vrai, des formes parasites des cellules réticulo-endothéliales, apigmentées, que nous nommerons « histiozoaires », terme proposé par MM. Sicault et Messerlin, nous permettent maintenant un essai de reconstitution du cycle du plasmodium chez l'homme. Nous envisagerons successivement le rôle de ces formes dans l'incubation et dans les rechutes, leur part dans les manifestations du paludisme aigu ou chronique, leur rôle possible dans la transmission du paludisme congénital, enfin les notions nouvelles qu'elles apportent dans la thérapeutique.

1° Incubation

Nous avons rappelé parmi les lacunes de la conception classique, les arguments en faveur d'un stade intermédiaire entre le sporozoïte, ou le schizonte inoculé

dans l'organisme neuf, et les premières formes du cycle érythrocytaire.

Au cours de cette phase négative, le sang n'est pas infectant vis-à-vis d'un organisme neuf alors que les émulsions de foie, de rate, de poumon, de reins, de cerveau, le lieu d'inoculation lui-même, le sont et doivent par conséquent, recéler le parasite sous une forme masquée. Les recherches sur le paludisme aviaire ont rendu à l'actualité les anciennes hypothèses de Grassi et de Golgi, et James, en 1931 (20), formulait l'hypothèse d'un stade non érythrocytaire (exoerythrocytic), schizogonique, des sporozoïtes, constituant une étape obligatoire avant l'invasion du globule rouge.

Cette hypothèse, amplement confirmée en ce qui concerne le paludisme aviaire, ainsi que nous l'avons vu, recevait sa confirmation chez l'homme par la description de Raffaele en 1936 des formes trouvées dans la moelle sternale. C'est à Missiroli (40) que nous devons quelques précisions sur les modalités de cette phase : les sporozoïtes injectés semblent, du lieu de l'inoculation, gagner d'abord les voies lymphatiques du lieu d'infection, puis le torrent circulatoire, et ensuite être fixés dans tous les organes présentant un réseau capillaire dont l'endothélium jouit de fortes propriétés péxiqes et se rapproche du type embryonnaire.

Là, la substance nucléaire du sporozoïte, auquel conviendrait davantage le nom de sporocyste, se divise en 8 sporozoïtes plus petits, ou sporozoïtes vrais.

Dans les paludismes aviaires, il semble que la division ne s'arrête pas là et qu'il se produit une abondante prolifération des sporozoïtes endothéliaux, précédant l'in-

festation sanguine (*Pl. élongatum* en particulier, Raffaele (47).

Chez l'homme, cette prolifération, dans la mesure où elle est accessible à nos moyens d'investigation, semble beaucoup plus restreinte, et les formes endothéliales demeurent toujours très rares.

Dans le paludisme inoculé par schizontes, on a ensuite pu démontrer expérimentalement, pour le paludisme aviaire, l'existence d'une phase réticulo-endothéliale précédant également l'invasion sanguine (Brumpt (5), Coradetti (8), Raffaele (52). Nos observations semblent également confirmer, pour le paludisme humain, l'existence d'une pareille phase, bien que nous soyons fort mal renseignés sur les conditions qui la régissent.

L'observation de M. Mollaret (42) prouve qu'un **Plasmodium Vivax** transmis en série par transfusion, présentant une incubation parfaitement régulière de six jours peut, de façon subite et isolée, brûler la période d'incubation et continuer synchroniquement chez le donneur et deux récepteurs un cycle ininterrompu. Dans ce cas isolé, les schizontes avaient eu la faculté de se greffer directement sur les globules rouges des récepteurs, sans passer par la phase d'acclimatation réticulo-endothéliale. Mais nous n'avons actuellement aucun élément nous permettant d'en saisir le déterminisme.

Par ailleurs la réaction irritative du S.R.E. n'en est cependant pas moins marquée dès ce stade, comme l'ont montré les recherches de Talliaferro (66) sur le paludisme du singe, et chez l'homme, celles de Bruetsch (3), de Cassuto (6) et de Torrioli et de Muro (70) et nos propres myélogrammes, montrant dès le troisième jour

une mononucléose constituée surtout de formes jeunes de la série monocytaire.

Ce que nous pouvons donc admettre, c'est le principe général de l'incapacité du Plasmodium à coloniser immédiatement les globules rouges d'un sujet neuf et à y reproduire d'emblée le cycle de Golgi. Il semble qu'une phase, parasite du S.R.E., est nécessaire, qui, chez l'homme, reste discrète et difficile à mettre en évidence, du moins par les moyens d'investigation actuels. Leur champ extrêmement limité, suppose pour donner des résultats positifs, une infestation déjà sérieuse de l'organisme. D'autre part nous ne savons pas de façon absolue quelle est la répartition des parasites chez l'homme.

2° Déclenchement du cycle érythrocytaire initial

Après cette période de maturation dans les cellules réticulo-endothéliales de l'homme, il semble se produire dans le paludisme aviaire une première multiplication des histiozoaires fort active, sous la forme asexuée. Les descriptions s'accordent à leur donner des dimensions nettement supérieures à celles des hématozoaires. Sergeant E. (57) donne des dimensions allant jusqu'à 28μ , d'autres auteurs donnent des chiffres analogues et la multiplication atteint souvent le nombre de 50 à 60 mérozoïtes par élément.

Cette multiplication doit aboutir à une infestation suffisamment intense pour que se produise le passage massif dans les globules rouges, et s'établisse le cycle de Golgi, conditions des manifestations fébriles de la crise hémoclasique. C'est sous cet aspect qu'il faut

admettre la notion du nombre critique de schizontes érythrocytaires, bien que ce nombre ne représente pas un seuil absolu des manifestations cliniques. Aussi bien sa valeur a-t-elle été assez diversement fixée, depuis les travaux de Ross et Thomson en 1910, jusqu'à ceux de Yorkes et Macfie en 1924. Cette notion objective seulement la relation qui unit les conditions cliniques d'apparition, dans un organisme neuf, des premières manifestations, avec la pullulation des formes érythrocytaires, dont l'invasion est à la fois rapide et massive, ainsi que l'a fait remarquer M. le Professeur Garin (13 et 14). Sans doute correspond-elle à un changement dans le tropisme du parasite qui d'histiotope devient hémotrope. Il semble que l'on puisse admettre que les sporozoïtes vrais de Missiroli, ou les schizontes, introduits dans un organisme neuf, présentent d'abord essentiellement un histiotropisme marqué, et que leur hémotropisme ne se manifeste que lorsque, par leur multiplication, ils ont créé un état d'irritation et de prolifération histiocytaire favorable à leur invasion massive sous la forme hématozoaire.

Faute de démonstration expérimentale absolue, nous ne pouvons encore fixer le mode de filiation qui unit l'histiozoaire à l'hématozoaire responsable des manifestations fébriles aiguës. Tout ce que nous pouvons affirmer, chez l'homme, c'est que le maximum de pullulation endothéliale, bien relative dans nos observations, se produit entre le quatrième et le dixième jour, environ vingt-quatre à quarante-huit heures avant le début des manifestations fébriles et l'apparition des hématozoaires.

Il est normal d'autre part que l'on puisse attribuer à ces formes endothéliales, strictement intracellulaires, fixées dans les organes profonds, les prolongations de certaines incubations, rapportées dans la littérature, allant jusqu'à 50 jours dans le *Plasmodium Malariae*, et l'on a même cité des sujets qui, infectés à l'automne, n'ont présenté aucun symptôme jusqu'au printemps suivant (Morenas). Inversement, rappelons que les inoculations massives de sporozoïtes, et les inoculations intra-veineuses de schizontes ont tendance à hâter ce déclenchement, sans cependant supprimer l'incubation qui reste un stade intangible.

3° Déclenchement des rechutes

Nous ne voulons pas reprendre ici l'énumération des causes classiques de déclenchement du cycle sous forme des rechutes fébriles, dont M. le Professeur Garin a fait par ailleurs une étude précise que nous ne reprendrons pas ici (14). Elles demeurent parfaitement valables, favorisant l'apparition des crises hémoclasiques et la pullulation du parasite, se traduisant en définitive par la rupture d'équilibre du couple antagoniste symbiotique parasite-hôte par la baisse des capacités de défense et l'état de prémunition active de l'hôte, dont la preuve encore est donnée par les variations de la réaction schizontolytique de MM. Abrami et Senevet (1).

Le déclenchement ici encore est en rapport relatif avec la notion du nombre critique des schizontes érythrocytaires qui concrétise la nécessité d'une pullulation suffisante du parasite pour que l'infection latente

arrive à un stade clinique. Cette pullulation reste soumise aux causes générales dont nous avons parlé, mais il serait intéressant de savoir à partir de quelles formes du Plasmodium elle se produit. Nous avons vu pour quelles raisons on a abandonné la notion de schizogonie régressive de Schaudinn, dont Abrami et Senevet en 1917, furent les derniers défenseurs en l'attribuant aux corps en croissant, considérés comme formes de résistance, et dont la réapparition dans le sang présagerait infailliblement la rechute.

Le déterminisme des rechutes peut invoquer deux mécanismes. Il est des cas, où, dans l'intervalle libre clinique, les hématozoaires, sous forme asexuée, ne disparaissent pas complètement. On peut concevoir facilement dans ces cas, à l'occasion de modifications humérales de l'hôte, une rupture d'équilibre favorable à une nouvelle pullulation, et que pourra limiter à nouveau le rétablissement d'un état de prémunition active. Il s'agit en somme d'une reproduction cyclique érythrocytaire régulièrement entretenue, mais passant par des phases d'intense pullulation, entraînant les manifestations cliniques, et par des phases de dysgénésie, qui ne se traduit plus que par de rarissimes formes, mises parfois en évidence à l'occasion d'une transfusion, par l'impaludation du receveur, ou par un réveil tardif des manifestations cliniques.

Nous ne voulons pas rouvrir ici la controverse qui semble bien actuellement jugée de la durée d'évolution de l'infestation palustre. Si dans la majorité des cas, à l'abri des réinfestations exogènes, le paludisme de l'homme guérit du simple fait d'une hygiène convena-

ble, en un temps variable selon l'espèce de Plasmodium, mais ne dépassant pas deux ans, il est des cas, sérieusement observés, où l'infestation a pu être mise en évidence au bout de cinq ans (W. Broughton Alcock) et jusqu'à huit et dix ans (Nocht, Decourt). Il devient alors difficile d'admettre l'infection inapparente prolongée sous la forme hématozoaire, dont nous savons le cycle strictement réglé dans le temps et la vulnérabilité vis-à-vis de la thérapeutique aussi bien que de la prémunition de l'hôte (schizontolyse). L'hypothèse qui rapporte ces rechutes tardives aux formes endothéliales du Plasmodium semble assez vraisemblable, et si l'on n'en peut encore en apporter la preuve absolue, du moins peut-on l'appuyer sur un certain nombre de considérations d'ordre expérimental, clinique et thérapeutique.

Dans le paludisme aviaire, en effet, lors du début de la phase érythrocytaire, les histiozoaires ne disparaissent pas par transformation intégrale en hématozoaires, mais persistent, en nombre plus restreint dans le tissu hémopoïétique et endothélial chargé de la neutraliser.

Cette notion d'état d'équilibre instable entre le parasite et le S.R.E. de l'hôte est si vraie, que l'on avait depuis longtemps remarqué en clinique humaine, les dangers que représentent toutes les causes, infectieuses ou traumatiques, mettant ce S.R.E. en état d'infériorité par surcharge temporaire. Tel est le cas en particulier de la splénectomie, formellement contraindiquée chez le paludéen récent, porteur d'une splénomégalie encore évolutive réagissant au traitement, et pendant

les rechutes fébriles, mais que l'on emploie à titre expérimental, dans le paludisme du singe, pour provoquer les rechutes d'infections inapparentes. Un autre procédé consiste à produire une surcharge temporaire en le bloquant par des injections de particules fines, faisant évoluer le paludisme vers des formes graves (Taliaferro (66)). Nous ne reviendrons pas sur les arguments thérapeutiques tirés de l'inefficacité, pendant les périodes de latence, de doses stérilisantes vis-à-vis des formes érythrocytaires, pour empêcher les rechutes ultérieures.

4° Manifestations aiguës du paludisme

Il semble au premier abord que les manifestations aiguës du paludisme dit secondaire, soient essentiellement liées à l'évolution cyclique de l'hématozoaire et que l'on doive admettre la théorie colloïdo-clasique, soit à partir de l'hémoglobine libérée massivement par rupture des globules rouges lors de la libération des mérozoïtes, soit à partir des diverses substances à propriétés hémolytiques, toxiques, ou simplement à partir des albumines du *Plasmodium* agissant comme antigènes. Ici nous ferons un bref retour en arrière pour rappeler le rôle que peuvent jouer les formes réticulo-endothéliales seules présentes au moment de l'incubation, dans la sensibilisation aux protéines du *Plasmodium* en cause, dont l'étude, a montré l'étroite spécificité (Ciuca et son école) (9).

Une autre preuve de l'activité du parasite dès cette période nous est donnée par les réactions du système hémopoïétique, dont témoigne non seulement la formule sanguine (Manceaux (38) mais également spléno-

gramme et myélogramme, sous forme d'une prolifération active de la série monocytaire débordant même sur les autres séries hémopoïétiques (myélocytaire et rajeunissement de l'érythropoïèse, réticulocytose, hypochromie). Mais ce n'est en quelque sorte qu'une action indirecte, une action préparante que l'on peut mettre à l'actif des histiozoaires. Pendant les manifestations cliniques leur rôle, s'il existe encore, est bien éclipsé par l'ampleur de la pullulation des hématozoaires, qui débute d'ailleurs dans les parenchymes profonds (Ch. Garin (14).

Plus probable leur rôle serait d'assurer la **pérennité de l'infestation palustre**. Sans que nous puissions en donner la preuve, nous pouvons néanmoins penser, sachant leur rôle dans les rechutes qui ne peuvent être d'origine érythrocytaire, qu'elles concourent à renouveler l'infestation par la libération de nouveaux mérozoïtes, d'origine histiocytaire, mais présentant une potentialité de schizogonie intra-érythrocytaire neuve, qui renouvelle le cycle en voie d'extinction spontanée.

Des recherches également seraient à tenter en vue de préciser le mode de **formation des gamètes** : leur apparition plus tardive que celle des schizontes est-elle due au fait qu'ils représentent la forme de vieillissement, forme de résistance des schizontes ayant épuisé leur activité sporogonique, et tendant à la reproduction sexuée dans un nouvel hôte ? ou bien peuvent-ils également dériver directement des histiozoaires, capables eux-mêmes de présenter des formes sexuées spéciales (gamontes de M. E. Sergent) et représentant là aussi

les formes de résistance et de régénération de la souche.

Quel est le rôle des histiozoaires dans le **paludisme perniciosus** ? Bien que la majorité des auteurs semble actuellement y voir une traduction d'un blocage aigu du S.R.E., par l'intense surcharge toxique à l'égard des parasites intraglobulaires embolisant les réseaux capillaires des différents organes lésés (foie, reins, cerveau, tec...), en même temps qu'une sidération du même système par un mécanisme du type choc anaphylactique, il semble bien que ce soit la pullulation des hématozoaires, et non celle des histiozoaires, pratiquement absents, qui soit à retenir.

5° Manifestations chroniques du paludisme

Ici encore, nous manquons encore d'arguments expérimentaux précis pour parler du rôle des histiozoaires au cours du paludisme chronique. Il nous faut d'ailleurs faire une restriction sur le sens exact à donner à ce terme de paludisme chronique, qui désigne en réalité un paludisme soumis à des réinfections ou à des surinfections répétées. Au cours d'un tel paludisme, que l'on observe en milieu endémique, celui des indigènes des régions palustres, on observe tout d'abord, chez les jeunes, porteurs de splénomégalies importantes, une prédominance, dans le sang, des gamètes, qui en fait les plus dangereux réservoirs de virus. Ultérieurement, les sujets chroniquement réinfectés et qu'une longue accoutumance raciale ne protège point, voient les parasites érythrocytaires disparaître de leur sang en même temps que dans leurs viscères, diminue progressivement le pigment mélanique, pour ne laisser subsister que

l'état d'irritation et de surcharge sidérosique. Quelle part les histiozoaires peuvent-ils prétendre avoir dans le déterminisme de cette évolution. Il semble bien, chez le paludéen jeune, hyperimmunisé, aux rares formes cycliques érythrocytaires, que ce même problème se pose, de l'origine des gamètes, formes de résistance représentant l'aboutissement des rares cycles érythrocytaires en voie d'extinction, ou bien descendance directe des histiozoaires.

De même chez le paludéen, porteur d'une splénomégalie, ne présentant que de rares manifestations fébriles, à l'infestation sanguine extrêmement intermittente en relation sinon avec des surinfections récentes, du moins avec des défaillances momentanées des défenses organiques, se pose le problème des rechutes à long terme dont nous avons parlé. Il semble bien que l'intermittence ou du moins la rareté extrême des formes érythrocytaires explique difficilement cette persistance, dans un organisme hyperimmunisé, de l'infestation, et la possibilité de pullulations instantanées, à l'occasion d'une baisse momentanée de cette prémunition. C'est donc bien à l'hypothèse des rechutes à partir des histiozoaires que nous sommes ramenés, mais en soulignant ici encore la difficulté de recherche de ces formes, forcément très peu nombreuses et dont, chez l'homme, on n'a pu encore mettre en évidence l'habitat; ni la rate ni même la moelle osseuse, par le champ d'exploration très limité que nous offrent les ponctions, ne nous ont montré les formes réticulo-endothéliales vraiment indiscutables d'où partiraient les réinfestations endogènes.

Nous signalerons en passant que les espoirs qui avaient pu être fondés sur l'utilisation, dans un but **diagnostic**, des ponctions spléniques et surtout médullaires sont actuellement abandonnés, leur champ trop limité, la rareté des formes réticulo-endothéliales les mettant en état d'infériorité manifeste vis-à-vis des procédés d'examen du sang, soit en étalement plus facile à lire rapidement, soit en goutte épaisse permettant d'explorer un volume plus important de sang. Seule demeure valable l'indication de la mononucléose, de l'anémie avec régénération active et de la surcharge pigmentaire (Voorhoeve (71), Portier (44).

Il se peut, d'autre part, que, en dehors des rechutes, les histiozoaires continuant leur action irritative sur les éléments jeunes du S.R.E., déjà surchargé par la fonction pigmentopexique, contribuent à son épuisement. Ceci expliquerait la gravité de certains paludismes de superinfection massive.

Cette action irritative pure peut rendre compte de certains syndromes de splénomégalie subaiguë, allant jusqu'à la constitution d'un syndrome splénohépatique, avec ascite, curables par le traitement antipaludique, mais dans lequel les examens répétés ne montrent que de très rares hématozoaires. Connaissant les propriétés irritatives sur les endothéliums de type embryonnaire splénohépatiques des histiozoaires, lors de la période de début du paludisme, on peut se demander à juste titre si les mêmes histiozoaires ne sont pas responsables de ces manifestations, décrites encore récemment par MM. Sicault et Messerlin (63 et 64) dans le cadre de la réticulo-endothéliose palustre subaiguë ou chronique.

Leur sensibilité au traitement antipaludique (15, 16), surtout type plasmochine, amènerait à le croire.

Ajoutons enfin, que, dans les périodes tardives de la maladie, où prédomine essentiellement le processus de sclérose au stade de cirrhose pigmentaire d'origine paludéenne, il semble bien que l'affection évolue de façon autonome, et que la présence du parasite ne soit nullement nécessaire, sous l'une ou l'autre forme. Il semble même que le sujet perd le bénéfice de la prémunition, et puisse éventuellement être réinfecté, de façon temporaire il est vrai et toujours faible.

6° Rôle dans le paludisme congénital

Nous réunirons ici les deux notions mises en évidence par les travaux de Laffont (33), ceux de Daléas et Lavergne (10), du paludisme congénital, apparaissant dès la naissance, avec intense pullulation des hématozoaires, et de paludisme héréditaire, où en dehors de toute inoculation, les hématozoaires n'apparaissent qu'au bout d'un certain temps. Ici encore, étant donné la notion de l'infestation du fœtus par le parasite de la mère, il serait intéressant de rechercher si le passage de la barrière placentaire, dont les éléments sont de la même famille que les cellules endothéliales, n'est pas précisément le fait des histiozoaires, capables de parasiter des cellules de ce type, et non des hématozoaires, dont seul le stade mérozoïte libéré, serait susceptible de traverser activement la barrière syncytiale, ce qui n'est nullement démontré.

Elle répondrait en outre à la notion d'absence très fréquente d'hématozoaires, chez des nourrissons présen-

tant par ailleurs un tableau d'imprégnation palustre très marqué, et que confirme (Daléas et Lavergne (10) la possibilité de la réaction de Henry et la présence d'une polynucléose assez particulière au paludisme héréditaire.

A ce moment, la prémunition maternelle relative stabiliserait momentanément l'évolution des formes érythrocytaires, mais non des histiozoaires.

7° Thérapeutique et histiozoaires

Nous avons exposé plus haut les échecs des thérapeutiques actuelles dans les périodes d'incubation, ou de latence clinique prolongée du paludisme humain. Cependant l'efficacité de la chimiothérapie moderne tant à l'égard des schizontes que des gamètes de l'hématozoaire, n'est nullement à mettre en doute, et si l'on admet la stérilisation des formes érythrocytaires, on est conduit à rechercher ailleurs la forme de résistance du parasite dans les deux cas précités et les formes endothéliales sont précisément celles qui assurent la continuité de l'infestation à ces deux périodes. Passant en revue les actions des divers médicaments antipaludiques actuellement employés, MM. Sicault et Messerlin (60 à 62) arrivent aux conclusions suivantes :

La quinine employée seule est un excellent schizonticide mais n'empêche pas la production des rechutes.

La quinacrine : Mêmes observations, ainsi que pour l'association quinine-quinacrine qui ne semble pas devoir jouir d'avantages particuliers.

La praéquine n'a qu'un pouvoir schizonticide faible, ne prévient pas les rechutes à court terme. Par contre,

employée à doses massives associée à la quinacrine, elle semble être un agent efficace de prophylaxie causale, alors que chacun des agents employé isolément se montre impuissant à empêcher les rechutes.

Bien tentant est le schéma proposé par MM. Sicault et Messerlin (60) détruisant tout d'abord les schizontes par la quinacrine et s'attaquant ensuite aux histiozoaires par la praéquine employée en doses bi-hebdomadaires prolongées de 0,02 gr. Mais de leur aveu, le manque de maniabilité de la praéquine, la faible marge séparant les doses actives sur l'histiozoaire, de la dose toxique, empêche de réaliser à coup sûr la stérilisation du sujet, et oblige à étaler dans le temps une action moins brutale.

La thérapeutique peut donc être envisagée dans deux modes d'action. Soit action massive sur les schizontes, action parasiticide instantanée, c'est le cas des formes graves, de l'accès pernicieux où il faut agir vite ; soit action indirecte, ménagée, sur les parasites qu'elle détruit partiellement, en laissant aux défenses organiques la possibilité d'établir une solide prémunition et d'achever ainsi la guérison.

La conduite, dans ce cas, pourra revêtir deux types :

Ou bien le traitement sera discontinu, le paludéen ne sera traité qu'au moment de ses rechutes, après avoir laissé évoluer quelques accès, comme l'ont préconisé James, la Commission du Paludisme de la S. D. N. (69) et M. le Professeur Garin (16) de façon à laisser s'établir une prémunition suffisante. Le traitement sera alors prolongé et l'on accepte d'avance la responsabilité des rechutes probables.

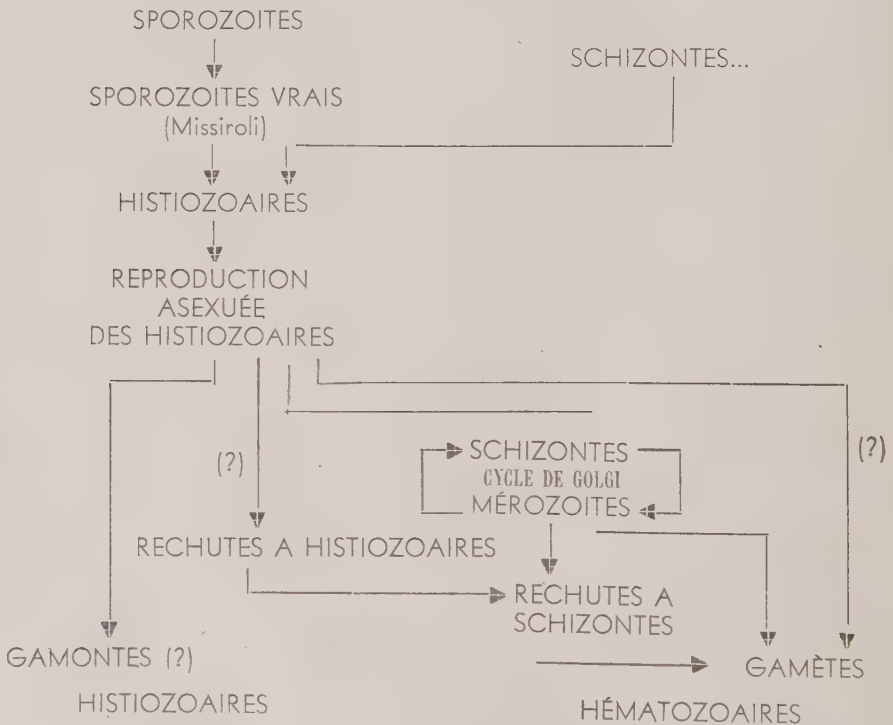
Plus intéressant est le traitement du type cure continue préconisé par MM. Sicault et Messerlin dès 1934, et qui vise à l'extinction des formes érythrocytaires dès leur apparition, comme la réalisait déjà la quinisation curativo-préventive de E. Sergent. Modernisée par l'emploi de la quinacrine, dont l'élimination plus lente permet de réduire le nombre de prises, et renforcée, dans un but peut-être plus théorique que pratique, par la plasmochine, la praéquine ou la rhodoquine, en raison de leur action, sinon sur les gamètes eux-mêmes, du moins sur les histiozoaires, la cure continue semble actuellement le traitement le plus régulièrement actif, dans les formes tenaces du paludisme. L'expérience qui en est faite depuis plusieurs années au Maroc et dont nous avons pu constater récemment les résultats, nous confirme dans cette opinion. Les doses de prémaline employées (quinacrine 0 gr. 10, rhodoquine 0 gr. 01, ou prémaline S. quinacrine 0 gr. 10, rhodoquine 0,005, praéquine 0,005 employée par les services de la S.H.P.) sont de 3 comprimés tous les sept à dix jours, selon l'intensité de l'endémie et la gravité de l'infestation.

Pour terminer, nous signalerons les résultats intéressants publiés par Missiroli et Mosna (41) sur de nouveaux corps de la série de la praéquine, tel le cilional, dont il a été possible d'administrer jusqu'à 12 centigr. par jour pendant six jours, sans phénomènes toxiques, alors que la dose efficace serait de 2 centigr. L'augmentation de la marge de sécurité est ainsi notablement augmentée, dépassant 1 à 6, au lieu d'être voisin de 1,5 pour la praéquine. Il semble que ce soit vers la recherche de corps à action ainsi élective sur les his-

tiozoaires, mais à toxicité diminuée, que la thérapeutique doive s'orienter, et permettre ainsi, complétant l'action des excellents schizonticides que nous possédons déjà, d'obtenir la stérilisation rapide et définitive du paludisme, la suppression des réservoirs de virus constituant, d'autre part la meilleure des prophylaxies.

CONCEPTION ACTUELLE DU CYCLE DE L'INFECTION PALUSTRE CHEZ L'HOMME

Nous résumons dans le tableau ci-dessous, inspiré des travaux de Missiroli et de ceux de MM. Sicault et Messerlin le schéma auquel nous pensons que l'on peut actuellement réduire l'évolution de l'infection palustre chez l'homme. Nous avons fait suivre d'un point d'interrogation les formes pour lesquelles des travaux complémentaires nous semblent encore nécessaires avant de les faire sortir du cadre de l'hypothèse pure.



CONCLUSIONS

I. — Le Plasmodium de l'Homme, inoculé à partir du moustique sous forme de sporozoïtes, ou à partir du sang d'un paludéen en évolution sous forme de schizontes, disparaît rapidement de la circulation, et se localise primitivement dans les cellules du système réticulo-endothélial au sens large du mot, où il végète sous une forme apigmentée, intracellulaire, pour laquelle nous proposons la dénomination **d'histiozoaire**.

II. — Après la période d'incubation, à partir des histiozoaires, le parasite envahit de façon massive les globules rouges, y évolue selon le cycle classique de Golgi, provoquant les manifestations cliniques caractéristiques de la crise hémoclasique. Il libère le pigment mélanique, produit caractéristique de l'activité des parasites érythrocytaires, et le pigment ocre, produit de l'hémolyse.

III. — L'évolution normale, dans un organisme non taré et soustrait aux réinfections, est la guérison dans un délai de quelques mois, conditionné par l'espèce du parasite, l'intensité de l'infestation et la valeur de la prémunition qui s'établit chez le sujet.

IV. — Le rôle des histiozoaires, au cours de l'évolution est un rôle d'amorçage des cycles érythrocytaires, à l'occasion de baisses momentanées de l'état de prémunition. En dehors de ces réinfections endogènes, ils assurent la continuité de l'infestation à un taux restreint d'hématozoaires, insuffisant pour donner des manifestations cliniques, mais constituant les réservoirs de virus où viennent s'infecter les anophèles.

V. — Le paludisme chronique est conditionné en premier lieu par une infestation prolongée, entretenue par des surinfections répétées. Il en résulte en second lieu une irritation chronique du S.R.E. sensible dès le début de l'infestation, à laquelle participent la surcharge pigmentaire et surtout l'action propre du parasite intracellulaire (réticulo-endothéliose palustre).

Cette irritation se traduit d'abord par des réactions hyperplasiques des éléments fixes et par une stimulation des fonctions hémopoïétiques et érythrocytiques, modifications réversibles et sensibles à la thérapeutique.

Tardivement apparaissent les scléroses polyviscérales, évoluant de façon autonome, indépendamment de la présence du parasite.

VI. — La thérapeutique, pour être radicale, doit s'attaquer non seulement aux hématozoaires sous la forme schizonte essentiellement, mais également aux histiozoaires beaucoup plus réfractaires aux agents thérapeutiques actuels.

L'association de la quinacrine et d'un dérivé du type praéquine, employée en cure continue, semble actuellement le meilleur moyen d'assurer cette stérilisation, dans les cas résistants, à l'abri des réinfestations.

Vu :

Le Doyen,
Jean LÉPINE.

Le Président de la Thèse,
Ch. GARIN.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 13 Juin 1942

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
GAU.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMI et SENEVET. — Recherches sur la pathogénie du paludisme à *Pl. Falciparum*. Rôle de l'immunité. La réaction schizontolytique. Mécanisme des rechutes. Soc. Méd. Hôp. Paris, 16 mars 1917, p. 519.
2. BLASI (D. de). — Emolisine e sostanze con azione antiémolitica nel siero dei malarici. « Atti della Società per gli studi della malaria », vol. IX, 1909.
3. BRUETSCH. — Histopathology of therapeutic tertian malaria. « Amer. Journ. Psych. », 1932, N° 12, 19.
4. BRUMPT (E.). — Précis de Parasitologie. Masson, Paris, 1936.
5. — Schizogonie parfois intense du *Plasmodium Gallinaceum* dans les cellules endothéliales des Poules. C. R. Soc. Biol., N° 125, juillet 1937, p. 810.
6. CASSUTO. — Il sistema reticolo istiocitario nella malaria delle scimie con particolare riguardo ai fenomeni immunitari. « Rivista di Malariologia », 1936, 16, p. 240.
7. CHATTON et BLANC. — Notes et réflexions sur le toxoplasme et la toxoplasmose du gondi (*Toxoplasma gondii*, Ch. Nicolle et Manceaux (1909). Arch. Inst. Past., Tunis, X, 1917, 1.
8. CORADETTI (A.). — Ciclo schizogonio dei Plasmodi nelle cellule dei tessuti. « Riv. di Parassitologia », 1938, II, N° 1.

9. CIUCA, BALLIF et VIERU. — Immunité dans le paludisme expérimental par inoculation de sang virulent. II^e Congrès du Paludisme, Alger, 1930.
10. DALÉAS et LAVERGNE. — Contribution à l'étude du paludisme congénital par la pratique systématique de la réaction de Henry, chez les accouchées et leurs nouveau-nés. « Bull. Acad. Méd. », 1936, t. 115, p. 345.
11. DECOURT et SCHNEIDER (J.). — Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré. « Bull. Soc. Path. Exot. », 6 juillet 1938, p. 603-609.
12. GALLI, VALERIO. — La première phase du cycle évolutif des Plasmodium chez les vertébrés. « Schweizerische Medizinische Woch. », 1941, p. 1099.
13. GARIN (Ch.). — Sur la genèse du paludisme primaire. C. R. Soc. Biol., Paris, 21 avril 1917.
14. — Sur la genèse du paludisme. « Presse Médicale », 4 juin 1917, p. 319.
15. GARIN (Ch.) et BÉRARD. — Paludisme avec splénomégalie chronique* importante réduite par le traitement atébrine-plasmoquine, sans quinine. « Lyon Médical », 1937, p. 233.
16. GARIN (Ch.). — Réduction rapide de la splénomégalie palustre aiguë et chronique, par le traitement mixte atébrine-plasmoquine. Modifications humorales sous l'influence de ce traitement. « Revue pratique des maladies des pays chauds », t. XVII, N^o 7, juillet 1937.
17. GRALL et MARCHOUX. — Traité de Pathologie exotique, fasc. I, p. 94 et seq., Paris, 1910.
18. HEGNER (R.) et WOLFSON (F.). — Toxoplasma like parasites in canaries infected with Plasmodium. « Amer. Journ. Hyg. », 27, janvier 1938, 212.
19. — Association of Plasmodium and Toxoplasma like parasites in birds. « Amer. Journ. Hyg. », 28, nov. 1938, 437.

20. JAMES (S.-P.). — Some général résultats of a study of induced malaria in England. *Transact. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 24, 5, 1930-31, p. 477.
21. — Advances in Knowledge of malaria since the war. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 31, 3, 1937, p. 263.
22. JAMES (S.-P.) et TATE (P.). — New Knowledge of the life cycle of malaria parasites. « *Nature* », Lond., 139, mars 1937, 545. Cité par E. Sergent.
23. — Préparations illustrating the recently discovered cycle of avian malaria parasites in réticulo-endothélial cells. *Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 31 juin 1937, 4.
24. — Exoerythrocytic schizogony in *Plasmodium Gallinaceum*. Brumpt, 1935. « *Parasitology* », 30, janvier 1938, 128. Cité par E. Sergent.
25. JOYEUX (Ch.) et SICE (A.). — Précis de Médecine Coloniale. Paris, 1937.
26. KELSCH et KIENER. — Maladies des pays chauds. Paris, 1889.
27. KIKUTH (W.). — Endothéliale Schizogonie bei Hühnermalaria (*Pl. Gallinaceum* E. Brumpt, 1935). « *Zentralbl. f. Bakter.* », I, Orig., 140, 1437, 227.
28. — Studien über die Sporozoiten der Malariaparasiten. « *Festschrift Bernhard Nocht* », 4 nov. 1937, 240.
29. KIKUTH (W.) et MUDROW (L.). — Über pigmenthose Schizogonieformen bei Vogel malaria. « *Klinisch. Wochenschrift* », 16, nov. 1937, 1090.
30. — Die endothélialen Stadien der Malariaparasiten in Experiment and Théorie. « *Zentralbl. f. Bakter.* », I, Orig., 142, juillet 1938, 113.
31. — Malariaübertragungsversuche mit Blut und Organen sporozoiten infizierter Kanarienvögel. « *Rivista di Malariologia*, vol. XVII, 1938, XVI, I, p. 1.
32. KULZ. — Eine théorie der Schwarzwasserfiebers auf Grund der Seitenkettenlehre und der Katalyse. « *Malaria Arch. Intern.* », Ann. 1909, Bd. I, Heft 2, S. 95.

33. LAFFONT. — Paludisme congénital et Paludisme héréditaire. Thèse, Paris, 1910.
34. LAVERAN (A.). — Au sujet de l'Hématozoaire endoglobulaire de Padda Orizivora. C. R. de Biol., t. LII, 13 janvier 1900, p. 19.
35. LEBON (V.) et MANCEAUX (A.). — Anémies du Paludisme chronique. « Le Sang », 1939, p. 608.
— Anémies du Paludisme aigu. « Le Sang », 1939, p. 488.
36. LE BOURDELLES et LIEGEOIS. — La sérofloculation du Paludisme. C. R. II^e Congrès Int. du Paludisme, Alger, 1930, p. 777.
37. LEVI, VALENSI et MONTPELLIER. — Considérations anatomo-pathologiques sur le paludisme à forme pernicieuse. Le blocage du S.R.E. II^e Congrès du Paludisme, Alger, 1930.
38. MANCEAUX. — La formule leucocytaire dans le Paludisme aigu. « Bull. Soc. Path. Exot. », 32, p. 150-154, 1939.
39. MANWELL (R.-D.). — Toxoplasma, or exoerythrocytic schizogony in Malaria ? « Riv. Malar. », XVIII, 2, 1939, p. 76.
40. MISSIROLI (A.). — Sullo Sviluppo dei parassiti malarici. « Riv. Malar. », 16, 2, 1937, p. 99.
41. MISSIROLI et MOSNA. — La sterilizzazione dei gametociti dei plasmodi malarici. « Riv. di Parassitologia », 1938, II, N^o 1, p. 55-73.
42. MOLLARET (P.). — Problème doctrinal de l'absence de toute période d'incubation dans l'impaludation artificielle. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1941, p. 369.
43. MORHARDT (P.-E.). — La forme non érythrocytaire du paludisme. « Presse Médicale », N^o 35, 36 avril 1941, p. 443.
44. PORTIER. — La ponction de la moelle osseuse et la ponction de la rate au cours du paludisme. « Algérie Médicale », 1937, t. 41, N^o 119, p. 611.
45. RAFFAELE (G.). — Sulle cosiddette toxoplasmosi dei passerii. « Riv. Malar. », II, 6, 1932, p. 825.

46. — Un ceppo italiano di *Plasmodium Elongatum*. « Riv. Malar. », 13, 3, 1934, 332.
47. — Sul comportamento degli sporozoiti nel sangue dell'ospite. « Riv. Malar. », 13, 4, 1934, p. 395.
48. — Presumibili forme iniziali di evoluzione di *Plasmodium Relictum*. « Riv. Malar. », 15, 5, 1936, 318.
49. — Ancora sul ciclo schizogonico di *Plasmodium Elongatum*. « Riv. Malar. », 16, 1, 1937, 79.
50. — Sullo sviluppo iniziale dei parassiti malarici nell'ospite vertebrato. « Riv. Malar. », 16, 3, 1937, 185.
51. — Ricerche sul ciclo di evoluzione iniziale dei parassiti malarici umani. « Riv. Malar. », 16, 6, 1937, 413.
52. — Evoluzione di *Plasmodium*, *Toxoplasma* ed altri microrganismi negli organi interni dei vertebrati. « Riv. Malar. », 17, 2, 1938, 85.
53. RIEUX. — La guérison du Paludisme. II^e Congrès du Paludisme, Alger, 1930.
54. — Paludisme et pseudopaludisme. « La Pratique Médicale illustrée », Doin, Paris, 1932.
55. SCHAUDINN (F.). — Studien über krankheitsregende protozoen. II. *Plasmodium Vivax* (Grassi et Feletti) der Erreger der Tertianfiebers bei Menschen. Arbeit der Kaiserl. Gesundh. T. XIX, fasc. 2, 1902, in Grassi.
56. SCHUTE. — Agglutination of the red blood corpuscles of man, animal and bird by the salivary gland of *Anopheles Maculipennis*. « Journ. Trop. Med. and Hyg. », 15 novembre 1935, 28-22, p. 278.
57. SERGENT (E.). — Parasites des Paludismes et Toxoplasmes. « Arch. Inst. Past. d'Algérie », t. XVIII, N° 4, décembre 1940, p. 374.
58. — Les *Plasmodium* du Paludisme parasitent-ils d'autres cellules que les globules rouges? « Presse Médicale », 17 juin 1941, N° 52, p. 649.
59. SHROPSHIRE WALTER. — « Texas state Journal of Medicine », 1908, IV, p. 197. Cité par E. Sargent.
60. SICAULT et MESSERLIN. — Quelques données sur les thérapeutiques stérilisantes du Paludisme. « Bull. de la Soc. de Path. Exot. », février 1934, p.

61. SICAULT, MESSERLIN, LUMMEAU, BREVIERE et PHILIPPE.
— Expériences de traitement par les associations atébrine-plasmochine et quinine-plasmochine. « Bull. Inst. Hyg. Maroc », 1935, N° 3.
62. SICAULT et MESSERLIN. — Vues nouvelles sur la maladie palustre et les thérapeutiques stérilisantes du paludisme. « Riv. di Malarialogia », 1937, 308-323.
63. SICAULT (G.) et MESSERLIN (A.). — L'évolution de la réticulo-endothéliose palustre. « Bull. Soc. Path. Exotique », 33, N° 4, 10 avril 1940, p. 272.
64. — Quelques formes souvent méconnues de la réticulo-endothéliose palustre. « Bull. Soc. Path. Exotique », 33, N° 4, 10 avril 1940, p. 280.
65. — La maladie palustre, réticulo-endothéliose parasitaire. « Presse Médicale », N° 77, septembre 1941, p. 1419.
66. TALLIAFERRO. — Experimental Studies on the Malaria of Monken. « Amer. Journ. Psych. », 1932, N° 12, 19.
67. TARAJEV et POUTCHOVA. — Sur l'exploration fonctionnelle du tissu réticulo-endothélial dans le paludisme. « Riv. Malarialogia », 1933, N° 12, p. 580.
68. TRENTZ. — Rôle du S.R.E. dans le mécanisme de la séro-floculation palustre. « Bull. Soc. Path. Exotique », 1938, p. 174.
69. Troisième rapport général de la Commission du Paludisme à la S. D. N. La thérapeutique du Paludisme. « Bull. trim. de l'Org. d'Hyg. », 1933, XI, N° 2.
70. TORRIOLI et DI MURO. — Mononucléosi di Malaria. « Riv. di Malarialogia », 1935, 14, N° 1, p. 19.
71. VOORHOEVE (H.-C.). — Diagnostic du paludisme au moyen de la ponction sternale. « Hoematologia », 18, p. 739.
72. ZIEMANN (H.). — Kurzer Beitrag zu den Beziehungen zwischen der Entwicklung der Hämosporidien in dem retikuloendothélialen System. « Zentralbl. für Bakteriologie », I, Orig. 140, octobre 1937, 63.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER.	
Rappel de la conception classique du cycle du Plasmo- dium chez l'homme.....	19
CHAPITRE II.	
Les lacunes de la conception classique.....	29
CHAPITRE III.	
La notion des formes réticulo-endothéliales des Plasmo- diums	35
CHAPITRE IV.	
Rôle des formes réticulo-endothéliales aux différentes phases du paludisme.....	51
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	73

